

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N^o 466

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(*Diplôme d'Etat*)

PRÉSENTÉE PAR

BROCHENIN Robert, Jacques

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 22 Avril 1914, à Charenton (Seine)

**Etude des rapports entre la vitamine C
et le métabolisme
des Hydrates de Carbone**

Président de Thèse: M. le Professeur BAUDOIN

IMPRIMERIE R. MOREL
23, RUE DU PARC
CHARENTON

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551807_0032

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(*Diplôme d'Etat*)

PRÉSENTÉE PAR

BROCHENIN Robert, Jacques

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 22 Avril 1914, à Charenton (Seine)

**Etude des rapports entre la vitamine C
et le métabolisme
des Hydrates de Carbone**

Président de Thèse: M. le Professeur BAUDOUIN

IMPRIMERIE R. MOREL
23, RUE DU PARC
CHARENTON

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) . Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD ... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD ... Parasitologie.
 GASTINEL ... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET. Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN ... Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY . Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX .. Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET .. Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH ... Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

AGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 Chailley-Bert . Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER .. Obstétrique.
 Neveu-Lemaire. Parasitologie.
 SCHWARTZ .. Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLERY- RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

*Sa vie fut un exemple dont je ne cesserai
de m'inspirer*

A MA MÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur BAUDOUIN
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
PROFESSEUR DE PATHOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HÔTEL-DIEU

*Qui m'a accueilli très aimablement
dans son service comme stagiaire, puis
comme externe, puis dans son labo-
ratoire à la Faculté, me prodiguant
partout son précieux enseignement, et
a bien voulu me faire l'honneur de
présider cette thèse.*

A Monsieur le Docteur AZÉRAD
MÉDECIN DES HÔPITAUX
CHEF DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

*Qui m'a constamment instruit et
conseillé, tant à l'hôpital qu'au labo-
ratoire, et qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse.*

A Monsieur LEWIN
CHEF DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Qui m'a guidé dans mes recherches

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX

STAGE :

1933-1934 : Professeur BEZANÇON.

1934 : Professeur GOSSET.

1934-1935 : Professeur BAUDOUIN.

1935 : Professeur OMBRÉDANNE.

EXTERNAT :

1935-1936 : Professeur agrégé PETIT-DUTAILLIS.

1936-1937 : Professeur CROUZON (*in memoriam*).

1937 : Docteur CARRIÉ.

1937-1938 : Docteur LE MÉE.

1938-1939 : Professeur BAUDOUIN.

A MES CONFÉRENCIERS ET CAMARADES DES HÔPITAUX

AVANT-PROPOS

De nombreuses recherches ont déjà été faites au sujet de l'action de la vitamine C sur le métabolisme des hydrates de carbone. Nous avons constaté que les opinions des auteurs étaient loin de concorder, certains faisant jouer à l'acide ascorbique un rôle très important, d'autres au contraire, affirmant qu'il n'a qu'une action négligeable. La question n'a pas seulement un intérêt théorique, mais pratique, en ce qui concerne notamment la thérapeutique du diabète et de tous les autres troubles de la glyco-régulation. C'est pourquoi nous avons cru bon de reprendre ces expériences.

Dans ce qui va suivre, nous rappellerons tout d'abord quelques données concernant le métabolisme de la vitamine C chez l'homme normal; nous ajouterons quelques précisions sur la méthode de charge, avec les modifications que nous y avons apportées; nous parlerons ensuite des méthodes de dosage de la vitamine C en insistant sur la méthode de Tillmanns, que nous avons employée.

Puis, nous étudierons l'influence de l'acide ascorbique sur la glycémie à jeun, son action sur la propriété hypoglycémiant de l'insuline chez le sujet normal et chez le diabétique, avant et après charge. Enfin, nous établirons, en comparaison avec le sujet sain, le bilan de l'acide ascorbique chez le diabétique, dans l'intention de savoir s'il est carencé ou non en vitamine C.

Je suis profondément reconnaissant à M. le Professeur BAUDOUIN qui m'a admis dans son laboratoire, où j'ai effectué ces recherches, et qui me fait le grand honneur de présider cette thèse. J'adresse mes plus vifs remerciements à M. le Docteur AZÉRAD et à M. LEWIN, chefs de laboratoire à la Faculté, qui m'ont inspiré le sujet de la thèse, et m'ont prodigué de précieux enseignements. Je remercie également M. le Professeur GIROUD et ses assistants qui m'ont fait profiter de leur grande expérience de tout ce qui concerne l'acide ascorbique.

MÉTABOLISME DE LA VITAMINE C

L'acide ascorbique, identifié à la vitamine C, a été découvert par SZENT GYÖRGYI; c'est une substance hydro-soluble qui, au point de vue chimique, est douée d'un fort pouvoir réducteur, propriété utilisée pour son dosage.

La plupart des animaux font la synthèse de l'acide ascorbique et, par conséquent, ne sont jamais en état d'hypovitaminose C; font exception à cette règle le singe, le cobaye, et aussi l'homme. Nous devons donc obligatoirement puiser dans notre nourriture les quantités d'acide ascorbique qui nous sont nécessaires. Il est admis en général que la ration journalière doit en contenir environ 50 mg.

Une partie de l'acide ascorbique ingéré est retenue pour les besoins de l'organisme. Le surplus est éliminé par les urines. Chez le sujet qui n'est pas en état de carence, et soumis à une alimentation moyenne, la dose éliminée quotidiennement varie autour de 30 mg.; mais, c'est loin d'être une règle absolue, car il est fréquent, même chez des sujets non carencés, de constater une élimination beaucoup plus faible, de l'ordre de 5 à 10 mg. par 24 heures. C'est pourquoi l'examen des urines de chaque journée ne suffirait pas, comme nous le verrons, à apprécier l'état de carence d'un sujet.

Etudions par contre ce qui se passe lorsque nous

faisons absorber tous les matins, par voie buccale, une dose assez élevée de vitamine C (par exemple, 300 mg.). Si le sujet est normal, on constate que l'élimination quotidienne, qui se maintenait auparavant aux environs de 30 mg. ne tarde pas à s'élever dans de notables proportions. Au bout de quatre à cinq jours, on trouve une élimination de 150 à 200 mg. par 24 heures. La concentration de l'acide ascorbique dans l'urine s'élève naturellement dans les mêmes proportions, passant de 2 ou 3 mg. % à 15 ou 20 mg. %. On constate en outre que cette élévation du taux de l'élimination se produit brusquement; on n'a pas, en effet, de grandes variations au cours des trois premiers jours.

Que se passe-t-il lorsqu'on pratique ces recherches chez un malade en état d'hypovitaminose ? La période de faible élimination se prolonge, atteignant souvent 10 jours, parfois 20 jours ou plus; puis, soudainement, survient comme dans le premier cas, une élimination considérable.

Dans les deux cas, après la fin de l'expérience, on dit que les sujets se sont trouvés saturés en acide ascorbique. Plus il faut de jours pour atteindre la saturation, plus le malade est déficient en vitamine C. Les doses qu'on lui apporte chaque jour sont utilisées à combler le déficit. Une fois le sujet saturé, il élimine la plus grande partie de l'acide ascorbique qu'on lui apporte. On peut se demander d'ailleurs pourquoi il n'élimine pas tout ce qui lui est ainsi apporté en supplément de la ration alimentaire. On est donc forcé d'admettre qu'une partie de la vitamine C ingérée est détruite. A ce sujet, deux théories sont en présence. Selon Stepp, cette destruction se fait dans l'intestin par des bactéries, ainsi que par des fermentations. WACHOL-

DEN et HAMEL expliquent par contre cette disparition par une action dynamique spécifique, qui fait brûler le surplus d'acide ascorbique lorsqu'il y a apport excessif : cette action dynamique spécifique consomme par oxydation une partie de la vitamine.

Il est possible, malgré tout, de mesurer l'importance d'un déficit en vitamine C, en appliquant le principe que nous venons de décrire. C'est ce qu'on appelle la méthode de charge de HARRIS, dont nous allons donner la technique.

Nous donnerons auparavant quelques indications sur les méthodes de dosage de l'acide ascorbique, en insistant plus particulièrement sur la méthode de TULLMANN, celle que nous employons.

DOSAGE DE LA VITAMINE C

Pour doser l'acide ascorbique, on applique ses propriétés réductrices. Les méthodes les plus employées sont la méthode au bleu de méthylène et la méthode de TILLMANN.

La méthode au bleu de méthylène, basée sur la décoloration d'une solution de bleu de méthylène par l'acide ascorbique, sous l'influence de la lumière est compliquée, mais précise. Elle est peu utilisée pour l'épreuve de charge, car, dans ce cas, on préfère la méthode de TILLMANN dont la précision est largement suffisante pour apprécier l'état de carence d'un sujet. C'est cette dernière méthode que nous avons employée. Nous allons la décrire.

On utilise comme indicateur coloré une solution de dichlorophénolindophénol. La solution, qui est bleue, devient rose en milieu acide. Pour doser, on met le dichlorophénol dans une burette de MOHR graduée, et on le fait tomber goutte à goutte dans le liquide à examiner, qu'on a acidifié avec une égale quantité d'acide trichloracétique (solution à 10 %). Il se produit une coloration rosée qui disparaît rapidement. Il faut ajouter du dichlorophénol jusqu'à ce que la coloration rosée persiste pendant une demi-minute environ. Il existe, dans le commerce, des tablettes de dichlorophénol étalonnées à l'avance, qu'il suffit de

faire dissoudre dans une quantité déterminée d'eau, mais, sur les conseils de M. le Professeur GIROUD, nous avons préféré le mode opératoire suivant, qui donne des garanties plus grandes de précision. On prépare la solution en prenant une pincée d'environ 0 gr. 05 de dichlorophénol en poudre, puis on le fait dissoudre dans 100 cc. d'eau distillée tiède (à 40°). On filtre, ce qui est très important pour avoir une solution homogène. La solution ainsi préparée doit être étalonnée, pour savoir à quelle quantité d'acide ascorbique correspond 1 cc. d'indicateur. Cet étalonnage doit être fait chaque jour, et la solution ne doit pas être conservée plus de cinq jours, car elle s'altère vite, et le moment du virage ne peut plus être déterminé avec précision.

Pour étalonner, on commence par préparer une solution d'acide ascorbique dans de l'acide trichloracétique à 10 %. A 10 cc. d'acide trichloracétique, on ajoute une toute petite pincée d'acide ascorbique en poudre (environ 10 mg.). On met un cc. de cette solution dans une capsule en porcelaine, auquel on ajoute un demi cc. d'empois d'amidon. On titre alors en ajoutant goutte à goutte une solution d'iode centinormale, jusqu'à ce qu'on obtienne une coloration bleu franc; on note le nombre de cc. versés.

Dans une autre capsule, on met également un cc. de la solution d'acide ascorbique, qu'on titre au dichlorophénol, en le faisant tomber jusqu'à obtention d'une coloration rosée persistant environ une 1/2 minute. On note le nombre de cc. versés.

A un cc. de solution d'iode correspond 0 mg. 88 d'acide ascorbique. Le coefficient sera calculé de la façon suivante :

$$\text{Coefficient (en mg.)} = \frac{\text{nombre de cc. d'iode} \times 0,88}{\text{nombre de cc. de dichlorophénol}}$$

Le coefficient représente la quantité d'acide ascorbique correspondant à 1 cc. de dichlorophénol.

TECHNIQUE D'UN DOSAGE.

Pour doser un échantillon d'urines, on en met 5 cc. dans une capsule en porcelaine, auxquels on ajoute 5 cc. d'une solution d'acide trichloracétique à 10 %. On fait tomber le dichlorophénol assez rapidement, jusqu'à coloration rosée persistant environ une 1/2 minute; on note le nombre de cc. versés, et l'on multiplie par le coefficient. On a ainsi, exprimée en mg., la quantité d'acide ascorbique contenue dans 5 cc. d'urines; un calcul simple donne la quantité totale contenue dans l'échantillon examiné.

Lorsqu'on fait des dosages dans l'urine, il est très important de les pratiquer le plus tôt possible après la miction, car l'acide ascorbique s'oxyde très rapidement à l'air. Dans la vessie, l'acide ascorbique se conserve très bien; toutefois, si l'on doit attendre quelque temps avant d'effectuer le dosage, il faut, dès la miction, ajouter l'acide trichloracétique qui retarde un peu la destruction de l'acide ascorbique.

LA MÉTHODE DE CHARGE

Nous avons déjà donné le principe de la méthode de charge. Nous allons maintenant en décrire la technique. Nous indiquerons les travaux déjà faits sur la question, puis les modifications que nous y avons apportées.

La technique de la méthode présente des variations assez importantes suivant les auteurs. La plupart d'entre eux s'accordent sur la voie d'administration, qui doit être digestive. La voie intra-veineuse donne une élimination trop rapide, et ne permet pas de déceler les carences dues à une mauvaise résorption intestinale de la vitamine C. Au sujet des doses quotidiennes de vitamine C, presque tout le monde préconise la quantité de 300 mg. (6 comprimés) le matin à jeun; c'est ainsi que nous procédons.

Théoriquement, pour effectuer un bilan parfait, il serait nécessaire d'examiner les urines de 24 heures. Ce serait facile s'il suffisait de faire un seul examen sur le mélange de toutes les urines; mais nous savons que, l'acide ascorbique s'altérant très rapidement, il est nécessaire d'examiner les urines le plus tôt possible après la miction; une présence quasi constante auprès du malade serait donc indispensable pendant plusieurs jours. En pratique, nous allons voir que l'on peut fort bien obtenir de bons résultats sans se livrer à ce travail fastidieux. DEMOLE a montré que l'élimination de

l'acide ascorbique se faisait essentiellement dans les 12 heures qui suivent son introduction dans l'organisme (par voie buccale). D'autres auteurs confirment ces faits : GIROUD et LEBLOND donnent des courbes où l'élimination est presque terminée à la 10^e heure. Par conséquent, il est possible de limiter le nombre de dosages quotidiens; il suffit de s'arranger pour examiner toutes les urines émises pendant les 10 heures qui suivent la prise d'acide ascorbique. On fait prendre 6 comprimés d'acide ascorbique (300 mg. en tout) le matin à 7 heures après avoir fait uriner le malade et sans qu'il soit nécessaire d'examiner ces urines. Puis on fait attendre jusqu'à midi, heure à laquelle on le fait uriner; on mesure le volume recueilli, et le plus tôt possible, on dose l'acide ascorbique; on fait attendre de nouveau jusqu'à 17 heures, et on recommence le dosage. Chaque jour, on opère de la même façon, jusqu'à saturation, c'est-à-dire jusqu'à ce que la quantité éliminée de 7 heures à 17 heures atteigne 150 mg. au moins.

D'autres auteurs apprécient la saturation en mesurant la concentration de l'acide ascorbique dans l'urine. Lorsqu'on constate une élévation importante de la concentration, il y a, en général, saturation. Certains auteurs placent la saturation à partir de 5 mg. %, d'autres, seulement à partir de 10 ou 15 mg. %.

Quelques auteurs simplifient la méthode en se contentant d'un seul dosage par jour, sur les urines de midi (DEMOLE). La saturation serait atteinte pour une élimination supérieure à 5 mg. %.

Cette façon de procéder serait très satisfaisante si le malade urinait chaque jour une quantité constante;

mais, ce n'est pas le cas le plus souvent. Il est fréquent de voir la diurèse doubler d'un jour à l'autre, et la concentration d'acide ascorbique s'en trouve alors diminuée de moitié. C'est pourquoi nous préférons nous référer à la quantité absolue éliminée, ce qui est certainement plus précis.

Nous avons commencé nos recherches en faisant deux dosages par jour, à midi et à 17 heures, comme nous l'avons indiqué plus haut. Voici quelques courbes montrant la marche de quelques épreuves de charge que nous avons pratiquées.

Chaque jour nous avons donné aux malades 300 mg. d'acide ascorbique (à 7 heures du matin).

En abscisses, nous portons les jours.

En ordonnées, nous portons les doses d'acide ascorbique éliminées (en milligrammes).

Le trait pointillé indique le résultat des dosages du matin. Le trait plein indique le résultat de toute la journée (urines de midi + urines de 17 heures).

Nous savons que la saturation sera atteinte quand la quantité éliminée dépassera 150 mg. par jour.

En comparant les deux courbes, nous avons constaté que l'on pouvait très bien apprécier la saturation en se servant uniquement de la courbe en pointillé. Il est facile de constater que, lorsque la saturation est atteinte, l'élimination de midi atteint au moins 75 mg., et que cette élimination n'est pas atteinte avant la saturation. Par conséquent, il est suffisant d'examiner les urines de midi en se basant, pour apprécier la saturation, sur une élimination de 75 mg.

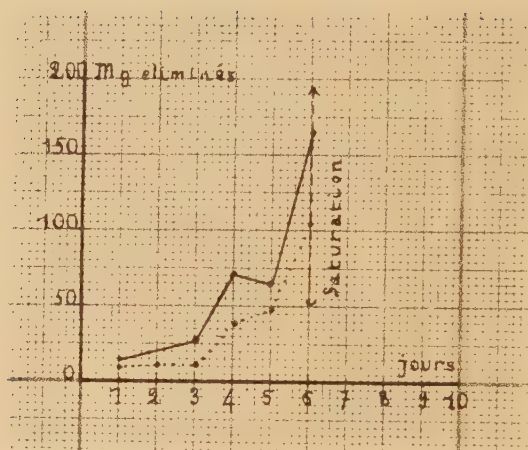


FIG. 1. Mme G., Diabète.

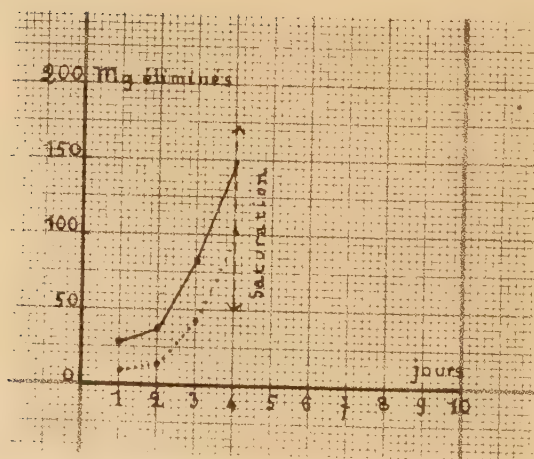


FIG. 2. — Mlle M., Laryngite.

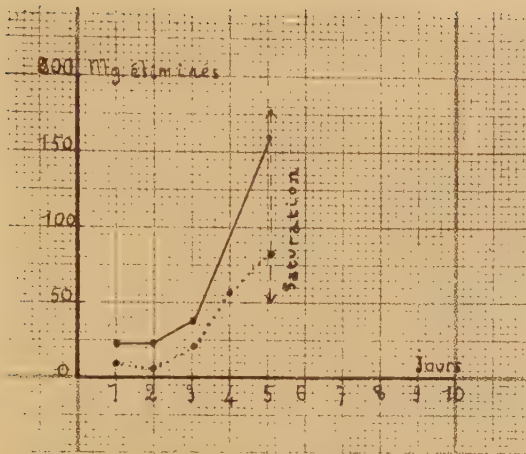


FIG. 3. — Mlle C... Intoxication alimentaire.

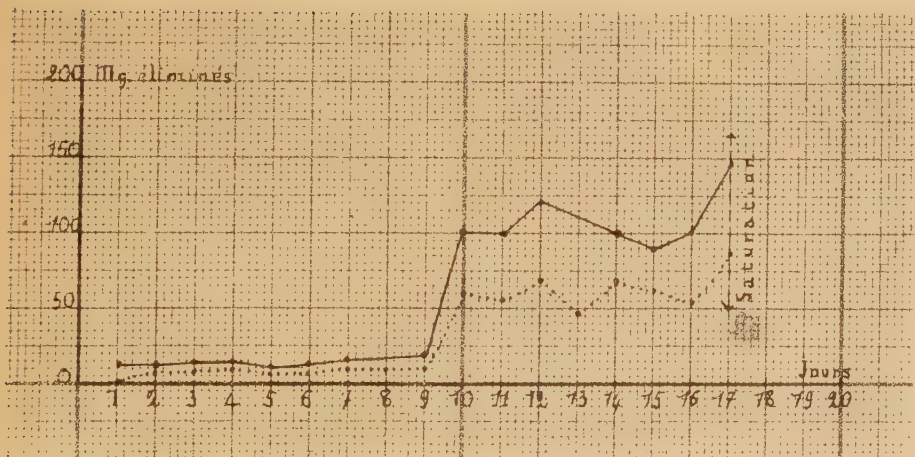


FIG. 4. -- Mme J... Myopathie,



FIG. 5. — Mme M., Diabète.

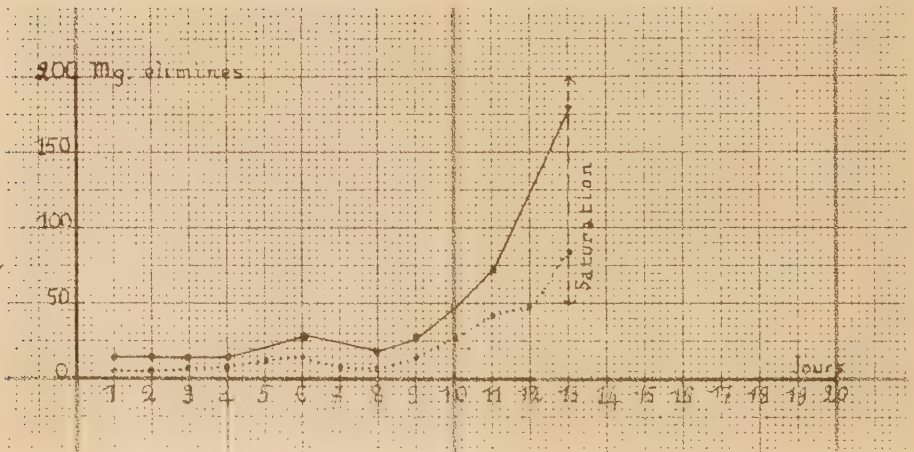


FIG. 6. — Mme M., Diabète.

Pour toutes ces épreuves, excepté celle de la Fig. 5, nous voyons qu'il aurait été suffisant de se contenter du dosage de midi (en pointillé), pour apprécier la saturation. Pour la Fig. 5, il s'agissait d'une personne ayant présenté une diarrhée importante au cours de l'épreuve, s'accompagnant forcément d'une perte d'urines; néanmoins, même dans ce cas, on peut placer la saturation au 10^e jour, puisque le dosage du matin a montré, ce jour-là, une élimination supérieure à 75 mg.; les jours suivants la quantité éliminée s'est abaissée, apparemment, pour la raison exposée plus haut.

Les trois premières courbes montrent une saturation apparaissant au quatrième ou cinquième jour : il s'agit de sujets dont le métabolisme de l'acide ascorbique est normal. Les autres sont celles de sujets en état d'hypovitaminose C.

ACTION DE LA VITAMINE C SUR LA GLYCÉMIE A JEUN

De nombreux travaux ont été faits dans le but de connaître l'action de l'acide ascorbique sur la glycémie à jeun. Nous allons résumer les recherches les plus importantes déjà effectuées sur ce sujet.

STOÎCESCU et GINGOLD ont constaté une diminution très nette, constante et prolongée de la glycémie à jeun après administration d'acide ascorbique. Voici la reproduction des courbes données par ces auteurs :

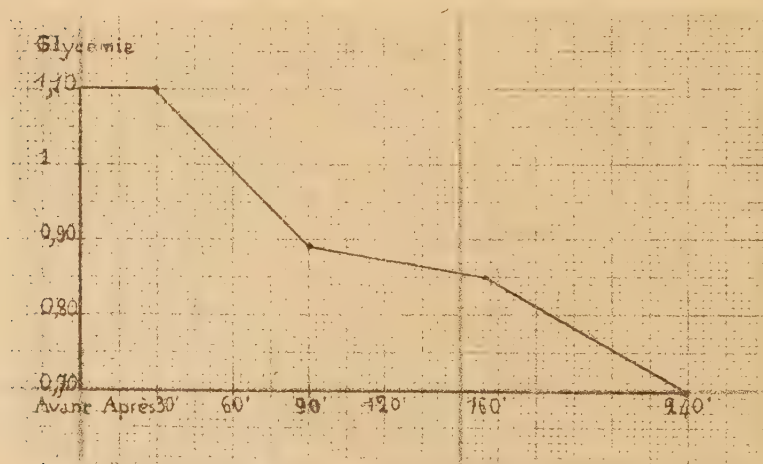


FIG. 7. — Courbe de glycémie
après 240 mg. d'acide ascorbique intra-veineux.
(D'après Stoïcescu et Gingold.)

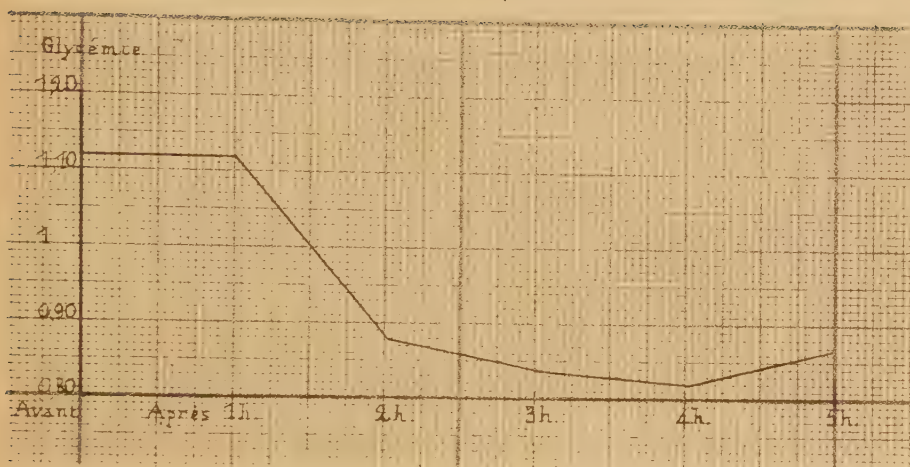


FIG. 8. — Courbe de glycémie après 500 mg. d'acide ascorbique per os. (Stoïcescu).

Pour leurs recherches, les auteurs ont utilisé la Proscorbine RICHTER.

STEPP, SCHROEDER et ALTENBURGER ont commencé par rechercher les variations de la glycémie après administration de l'acide ascorbique par voie buccale. Contrairement aux auteurs précédents, ils n'ont pas constaté d'influence considérable sur la glycémie. Par contre, après injection intra-veineuse de 300 mg., ils ont obtenu, chez l'homme normal, une diminution de la glycémie, qui au bout d'une heure, atteint sa valeur la plus faible, et ne retrouve sa valeur normale qu'au bout d'une heure et demie.

Voici les courbes et le tableau donnés par ces auteurs, dans leur travail :

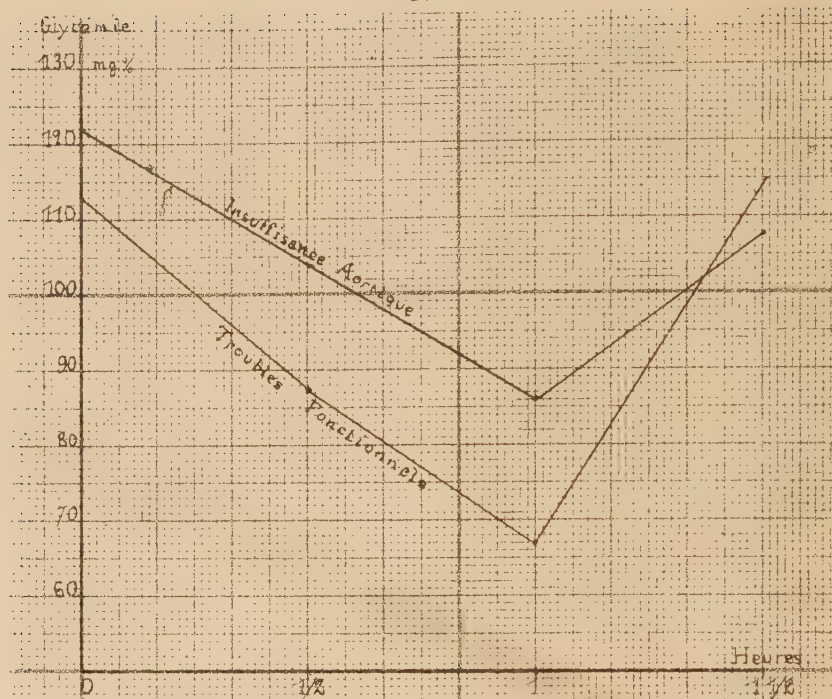


FIG. 9. — Exemple de l'action de 300 mg. d'acide ascorbique sur la glycémie. (Stepp, Schroeder et Altenburger.)

TABLEAU I (Stepp et collaborateurs)

Maladies	à jeun mg. %	1/2 h. mg. %	1 h. mg. %	1 h. 1/2 mg. %
Insuffisance cardiaque	102	95	77	100
Troubles fonctionnels	105	73	59	105
Insuffisance aortique	116	97	88	109
Asthénie	93	72	86	93
Néphrite	94	88	67	92
Ictère hémolytique	102	96	98	100
Artériosclérose, diabète	134	127	137	70 (ante mortem)
Pneumonie	91	91	86	88
Pneumonie	109	104	100	121
Pneumonie	99	95	111	116
Diabète	226	235	234	226
Diabète	196	188	194	196
Emphysème	105	95	103	119

L'acide ascorbique employé a été celui de la Maison MERCK (Cébion).

Les diminutions de glycémie constatées varient, comme on voit, entre 20 et 50 %.

PFLEGER et SCHOLL ont répété l'expérience. En faisant une injection intra-veineuse de 300 mg. d'acide ascorbique, ils n'ont pu observer aucune influence particulière sur la glycémie des sujets à jeun, aussi bien avant qu'après saturation en vitamine C. Les auteurs se sont servis de « REDOXON ». Voici le tableau qu'ils donnent :

TABLEAU II (Pfleger et Scholl)

Nom	Saturé en vit. C.	Glycémie en mg. %					
		à jeun	après inj. I-V de 300 mg. de Redoxon				
			1/2 h.	1 h.	1 h. 1/2	2 h.	3 h.
Dü. . . .	oui	102	99	104	108	105	98
Pfl. . . .	non	114	116	113	113	109	108
Pfl. . . .	oui	122	123	118	122	122	122
Bl.	non	118	116	119	120	114	116
Bl.	oui	116	114	118	118	116	117
Schw. . .	non	104	100	101	98	110	106

Nous avons voulu rechercher pourquoi ces divers auteurs obtenaient des résultats différents, et nous avons repris leurs expériences, en y ajoutant quelques modifications. Indiquons d'abord que toutes nos glycémies ont été faites suivant la méthode de réduction de BAUDOUIN et LEWIN. Nous avons pris des sujets ne présentant pas de troubles de la glyco-régulation ni d'affection organique grave. Pour commencer, nous avons opéré comme les auteurs précités. Au sujet à jeun, nous avons fait une glycémie, puis, après injection

intra-veineuse de 250 mg. d'acide ascorbique, nous avons refait, toutes les demi-heures, une glycémie; l'ensemble de l'expérience a duré deux heures. Nous avons opéré ainsi chez cinq sujets différents. Chez quatre d'entre eux, nous n'avons observé que des modifications minimales de la glycémie, ne dépassant pas 4 mg. en plus ou en moins. Voici quelques courbes montrant que les variations sont insignifiantes :

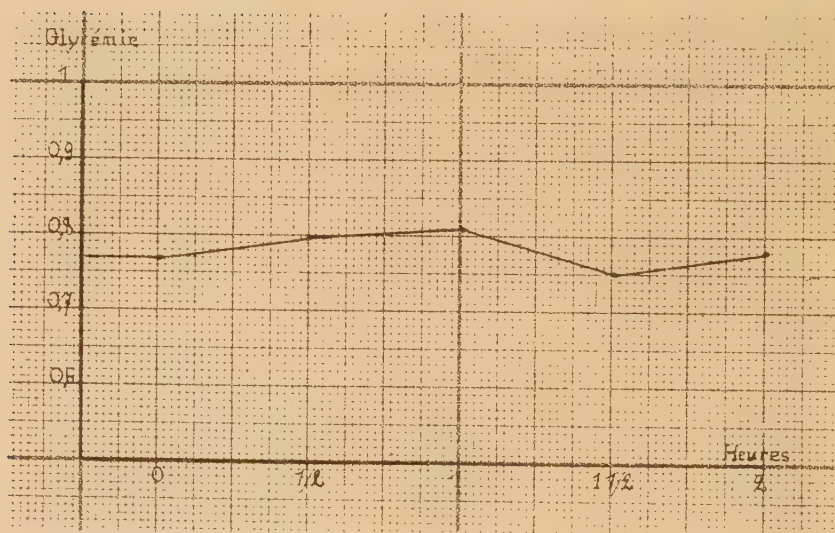


FIG. 10. — Après 250 mg. Laroscorbine (Cas n° 2).



FIG. 11. — Après 250 mg. Laroscorbine (Cas n° 4).

Dans un seul cas, nous avons eu une diminution plus marquée de la glycémie (cas n° 3), mais malgré tout, relativement faible (de 0,81 à 0,68) qui, du reste, ne s'est pas reproduite au cours d'une expérience ultérieure. Voici la courbe obtenue chez ce sujet :



FIG. 12. — Après 250 mg. Laroscorbine (Cas n° 3).

Ainsi donc, nous sommes en plein accord avec PFLEGER et SCHOLL, et en désaccord patent avec STOÏCESCU et GINGOLD, aussi bien qu'avec STEPP et SCHROEDER. On peut s'étonner que pour une recherche aussi simple une telle divergence puisse exister. Aussi avons-nous cherché s'il était possible d'expliquer ces résultats différents suivant les auteurs.

Une première cause d'erreur aurait pu résider dans la présence même, dans le sang, de l'acide ascorbique qui, par sa propriété réductrice, aurait pu fausser les résultats du dosage, masquer la chute de la glycémie, et nous avons donc cherché à nous débarrasser de cet acide ascorbique s'il existait. Or, nous savons que l'agitation à l'air libre suffit pour faire disparaître l'acide ascorbique. Nous avons fait, dans ces conditions,

deux déterminations, l'une sur le sang prélevé au malade, et l'autre sur le même sang agité pendant une heure à l'air libre. L'expérience a été répétée plusieurs fois. On a constaté que les résultats étaient les mêmes, à quelques centigrammes près, avant et après l'agitation. Voici, par exemple, l'une des courbes que nous avons obtenues avant et après agitation chez un sujet auquel on avait fait le matin à jeun une injection intraveineuse de 250 mg. d'acide ascorbique :

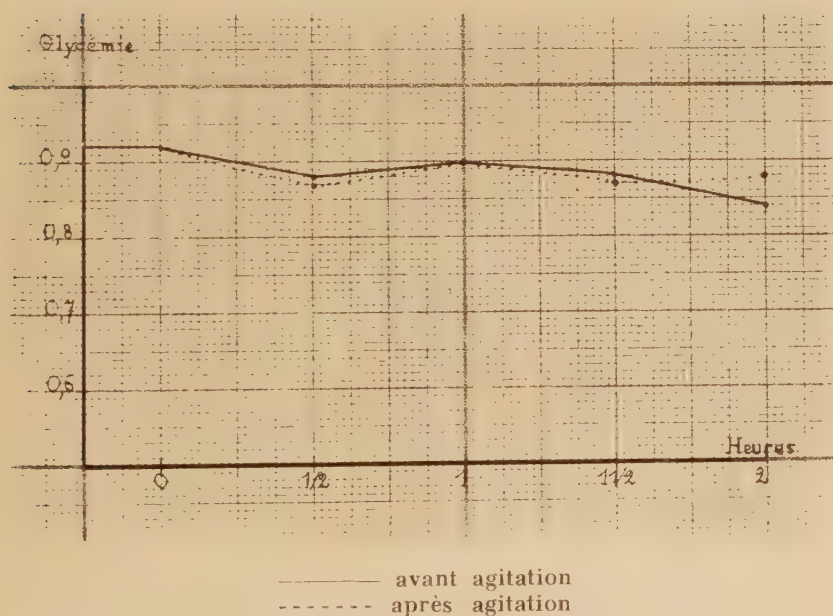


FIG. 13. — Après 250 mg. Laroscorbine (Cas n° 5).

On a déduit de ces expériences qu'il n'y avait pas d'acide ascorbique dans l'échantillon de sang examiné. Mais, est-on sûr que l'agitation suffise à détruire l'acide ascorbique ? C'est ce que l'on a recherché en ajoutant de l'acide ascorbique à un échantillon de sang et en

agitant pendant une demi-heure pour voir si le taux des substances réductrices était augmenté. Il n'en était rien; donc, l'acide ascorbique était bien oxydé, et, par conséquent, ayant perdu sa propriété réductrice, il ne pouvait plus troubler le dosage, et par suite faire varier les modifications de la glycémie.

Nous nous sommes demandés ensuite si les divergences constatées ne provenaient pas d'une différence existant entre la vitamine C employée par les autres auteurs, et celle que nous avons utilisée, la Laroscorbine ROCHE. A priori, il y avait peu de chances pour cela; l'acide ascorbique étant une substance synthétique, tout ce qui pourrait différencier les produits, ce seraient des impuretés. Nous n'avons pas pu nous procurer de la Proscorbine RICHTER, employée par STOICESCU et GINGOLD, mais nous avons repris nos recherches avec le Cébion MERCK, utilisé par STEPP et ses collaborateurs. Nous nous sommes également servis du Vitascorbol. Quel que soit le produit employé, les résultats ont été les mêmes : il n'y a pas eu de baisse appréciable de la glycémie.

Nous avons alors étudié l'influence des doses d'acide ascorbique. Les auteurs ayant étudié l'action de la vitamine C sur la glycémie n'ont employé, en général, que des doses moyennes. C'est ce que nous avons fait pour nos premières expériences. Nos cinq premiers sujets ont reçu 250 mg. de Laroscorbine; deux autres reçurent 300 mg. de Vitascorbol; enfin, on fit une dernière expérience avec 300 mg. de Cébion. Dans aucun des cas, nous n'avons observé de modification importante de la glycémie. Chez deux autres sujets, nous avons essayé une faible dose : 50 mg. de Cébion. L'un d'eux présenta, au bout d'une demi-heure une

légère diminution de sa glycémie, de 0,82 à 0,72, qui ne tarda pas à reprendre sa valeur primitive. Chez l'autre, au contraire, on constata, progressivement, une élévation de 0,75 à 0,84 en deux heures. Mais ces variations de sens contraire sont trop faibles pour qu'on puisse conclure à une action quelconque de l'acide ascorbique. Nous avons enfin injecté à un sujet une dose de 600 mg. de Laroscorbine : la glycémie est restée remarquablement constante, à 2 centigrammes près. C'était justement chez ce sujet (cas, n° 3) qu'au cours d'une expérience antérieure nous avons observé une baisse de la glycémie, probablement fortuite.

Il nous restait encore à étudier si les différences ne tenaient pas au mode d'alimentation des malades, principalement en ce qui concerne la vitamine C. Nos expériences ont été faites aux mois de novembre et décembre; les sujets étaient soumis au régime normal de l'hôpital, qui à cette époque, ne comporte pas de grandes quantités de fruits et de légumes verts. Nos sujets recevaient donc, par leur nourriture, une faible dose quotidienne de vitamine C. Cela pouvait-il expliquer les résultats négatifs que nous avons obtenus ? C'est ce que nous avons voulu rechercher en soumettant deux sujets à une charge d'acide ascorbique. Nous leur avons fait prendre pendant une semaine, tous les matins, 6 comprimés de Laroscorbine (c'est-à-dire 300 mg.), quantité suffisante pour combler leur déficit. Le lendemain du jour où la charge avait été atteinte, nous avons repris nos expériences comme nous les pratiquions auparavant, en injectant chez l'un de nos sujets 250 mg. de Laroscorbine, et 300 mg. de Vitascorbol chez l'autre, par voie veineuse. Là encore, nous n'avons pu obtenir de baisse de la glycémie.

En résumé, nous avons pratiqué 13 épreuves, au cours desquelles nous avons injecté, par voie intraveineuse, des doses différentes d'acide ascorbique, variant de 50 à 600 mg. Nous avons utilisé plusieurs marques de vitamine C. Enfin, pour deux épreuves, nous avons « chargé » préalablement les sujets.

Excepté un cas où l'on a observé une légère baisse de glycémie, nous n'avons jamais constaté d'action nette. Nos conclusions seront donc les mêmes que celles de PFLEGER et SCHOLL : l'acide ascorbique n'a aucune influence sur la glycémie du sujet normal à jeun.

Nous avons, dans le tableau ci-dessous, condensé l'ensemble de nos expériences décrites plus haut.

TABLEAU III

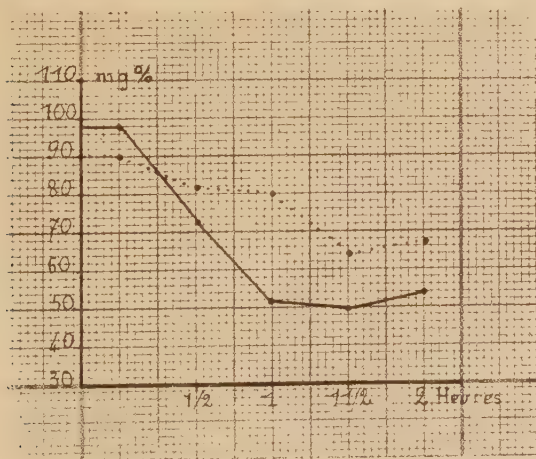
N°	Maladie	Médication	Dose mg.	Glycémie				
				à jeun	après			
					30'	1 h.	1 h. 30'	2
1	Névrалgie sciatique	Laroscobine	250	0,81	0,74	0,80	0,83	0,8
2	Troubles fonctionnels ..	—	—	0,77	0,80	0,81	0,75	0,7
3	Névrалgie sciatique	—	—	0,81	0,76	0,68	0,83	0,7
4	Crises comitiales	—	—	0,82	0,78	0,85	0,82	0,7
5	Asthme	—	—	0,92	0,88	0,90	0,88	0,8
6	Colique néphrétique (1)	—	—	0,78	0,80	0,80	0,82	0,8
7	Troubles fonctionnels (1)	Vitascorbol	300	0,79	0,76	0,73		0,7
8	Toxicomanie	—	—	0,75	0,74		0,80	0,7
9	Troubles psychiques ..	—	—	0,87	0,76	0,98	0,78	0,8
10	Arthrite	Cébion	—	0,74	0,76	0,75	0,80	0,7
11	Helminthiase	—	50	0,82	0,72	0,75	0,73	
12	Intoxication	—	—	0,75	0,76	0,78	0,80	0,8
13	Névrалgie sciatique	Laroscobine	600	0,86	0,85	0,85	0,84	0,8

(1) Sujet ayant subi préalablement une charge de 300 mg. d'acide ascorbique par jour pendant une semaine.

ACTION DE LA VITAMINE C SUR L'HYPOGLYCÉMIE INSULINIQUE

Plusieurs auteurs ont constaté une activation de l'insuline par l'acide ascorbique. Nous allons d'abord donner un exposé de leurs travaux.

D'après STEPP, SCHROEDER et ALTENBURGER, l'action hypoglycémiante de l'insuline est renforcée par l'administration d'acide ascorbique, chez le sujet normal. A un sujet sain, ils injectent le matin à jeun, une première fois, 15 unités d'insuline seule, puis, le jour suivant, 15 unités d'insuline additionnées de 300 mg. d'acide ascorbique. Ils constatent la seconde fois une hypoglycémie plus marquée que la première, ainsi qu'en témoigne la courbe suivante publiée dans leur travail :



----- 15 u. Insuline.

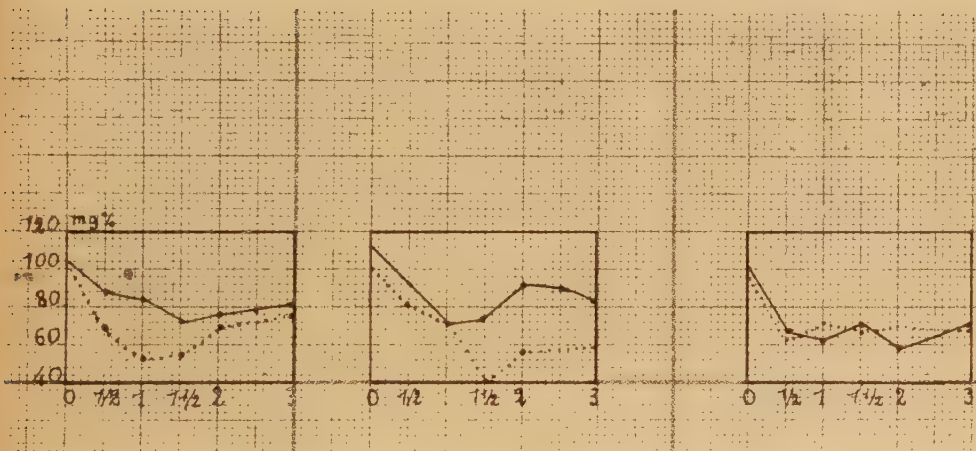
———— 15 u. Insuline + 300 mg. acide ascorbique.

FIG. 14. — Activation de l'Insuline par l'acide ascorbique
(D'après Stepp, Schröder et Altenburger).

Ils insistent en outre sur le fait que cette recherche, lorsqu'elle était effectuée chez des malades atteints de maladies infectieuses, ou en convalescence de ces maladies, ne donnait aucune modification de l'action de l'insuline; il en était de même chez les diabétiques. Les auteurs pensent que, dans ces cas, l'influence de la vitamine C sur l'insuline ne se manifestait pas parce que les quantités de vitamine C introduites étaient d'abord employées pour remédier à l'insuffisance de vitamine, c'est-à-dire pour combler le déficit.

PFLEGER et SHOLL ont effectué leurs recherches avant et après saturation en acide ascorbique. Ils ont fait des remarques intéressantes en ce qui concerne l'action bienfaisante de la vitamine C chez les sujets traités à l'insuline; nous reviendrons ultérieurement sur cette question. Nous décrirons pour le moment simplement l'expérience suivante qu'ils ont faite sur des sujets non diabétiques. Des sujets reçurent à jeun « deux unités de pain blanc », correspondant à 24 grammes d'hydrates de carbone, sous forme d'un petit pain. Au même moment, on leur faisait une injection sous-cutanée de 10 unités d'insuline. L'expérience était faite avant et après saturation. On la répéta chez trois sujets; chez deux d'entre eux, les glycémies se sont montrées diminuées considérablement après la charge. Chez le troisième, elles sont restées sans grandes modifications. Mais, les auteurs ayant trouvé chez ce dernier une carence en vitamine C presque nulle, contrairement aux deux autres, pensent que la faible quantité d'acide ascorbique qui fut nécessaire pour atteindre la saturation n'avait pu exercer d'influence sur l'action déjà très bonne de l'insuline. Cette dernière expérience n'était donc pas en contradiction avec les deux autres.

Les auteurs donnent les courbes suivantes, correspondant aux cas que nous venons de décrire :



I. - Rétention
2.400 mg.
10 u. Ins. S-C
+2 u. P.B. per os

II. - Rétention
3.300 mg.
10 u. Ins. S-C
+2 u. P.B. per os

III. - Rétention
550 mg.
10 u. Ins. S-C
+2 u. P.B. per os

FIG. 15

Glycémie : — — — avant
 ----- après saturation de vitamine C après administration de deux unités de pain blanc par voie buccale et de 10 unités d'Insuline sous-cutanée. (O = à jeun).

Les mêmes auteurs observèrent également, chez certains diabétiques, une meilleure action de l'insuline après saturation. Mais cela n'était pas constant, et le

phénomène était moins intense que chez les sujets normaux.

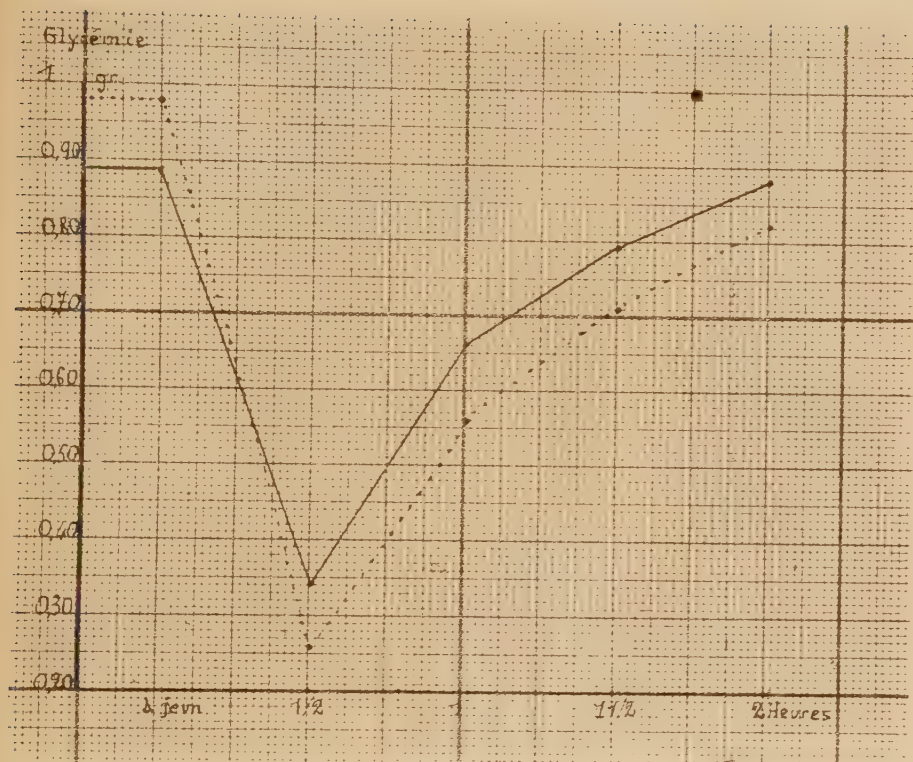
A notre tour, nous avons recherché si l'hypoglycémie insulinique se trouvait augmentée sous l'influence de l'acide ascorbique.

Dans une première série d'expériences, nous avons établi la courbe d'hypoglycémie à la suite de l'injection intra-veineuse de 10 unités d'insuline chez un sujet à jeun; quelques jours plus tard, l'épreuve était reprise, en injectant chez le même sujet, toujours dans la veine, 10 unités d'insuline + 250 mg. d'acide ascorbique (Laroscorbine ROCHE). Nous avons fait ces recherches chez dix sujets différents, atteints d'affections diverses, et ne présentant pas de troubles du métabolisme des hydrates de carbone.

Chez six d'entre eux, l'action de la vitamine C s'est montrée inefficace, l'épreuve d'hypoglycémie donnant, à peu de chose près, les mêmes résultats avec l'insuline seule ou mélangée à l'acide ascorbique.

Chez quatre sujets, on a obtenu une augmentation de l'hypoglycémie par l'acide ascorbique. Ainsi, le cas n° 1, malade convalescente d'une angine érythémateuse, présenta, une heure après l'injection des deux produits, une glycémie de 0 gr. 56, alors qu'une heure après l'injection d'insuline seule, la glycémie était de 0 gr. 66. Il y avait donc eu une baisse de la glycémie de dix centigrammes.

Voici la courbe que nous a donné ce sujet :



— — — — — après injection de 10 u. Insuline;
 - - - - - après injection de 10 u. Insuline + 250 mg.
 de Laroscorbine.

FIG. 16. — (Cas n° 1)

Le cas n° 5 (cirrhose et polynévrite éthyliques anciennes) présenta, une heure et demie après l'injection d'insuline — acide ascorbique, une diminution de 15 centigrammes par rapport à la glycémie obtenue au même moment avec l'insuline seule. De même, le cas n° 7 (asthme) nous donne, une demi-heure après l'injection une baisse glycémique de 11 centigrammes; mais il convient de signaler que, chez cette personne, la

première injection intra-veineuse n'a pas été bien réussie, et, par conséquent, qu'une partie de l'insuline a été injectée en dehors de la veine, ce qui suffit à expliquer la différence constatée entre les deux épreuves. Enfin, le cas n° 10 nous a donné au bout de la première demi-heure une glycémie de 0,47 pour l'insuline seule, et de 0,39 pour l'insuline + l'acide ascorbique.

Voici un tableau indiquant les résultats de ces recherches :

TABLEAU IV

N°	Maladie	Injection	Glycémie				
			à jeun	après			
				30'	1 h.	1 h. 30'	2
1	Angine	10 u. Insuline	0,89	0,34	0,66	0,79	0
		10 u. Insuline + 250 mg. ac. acs.	0,98	0,26	0,56	0,71	0
2	Bacillose	10 u. Insuline	1	0,29	0,63	0,68	0
		10 u. Insuline + 250 mg. ac. acs.	0,84	0,26	0,68	0,75	0
3	Laryngite	10 u. Insuline	0,83	0,38	0,48	0,55	0
		10 u. Insuline + 250 mg. ac. acs.	0,77	0,40	0,53	0,57	0
4	Troubles fonct.	10 u. Insuline	0,86	0,50	0,74	0,74	0
		10 u. Insuline + 250 mg. ac. acs.	0,82	0,52	0,74	0,75	0
5	Cirrhose, polyn.	10 u. Insuline	0,82	0,51	0,53	0,65	0
		10 u. Insuline + 250 mg. ac. acs.	0,82	0,48	0,44	0,50	0
6	Laryngite	10 u. Insuline	0,86	0,33	0,56	0,71	0
		10 u. Insuline + 250 mg. ac. acs.	0,85	0,37	0,62	0,78	0
7	Asthme	10 u. Insuline	0,88	0,35	0,53	0,55	0
		10 u. Insuline + 250 mg. ac. acs.	0,84	0,24	0,40	0,47	0
8	Céphalées	10 u. Insuline	0,77	0,39	0,54	0,63	0
		10 u. Insuline + 250 mg. ac. acs.	0,80	0,36	0,52	0,66	0
9	Sclérose en pl.	10 u. Insuline	0,86	0,25	0,49	0,50	0
		10 u. Insuline + 250 mg. ac. acs.	0,87	0,31	0,51	0,62	0
10	Pleurésie	10 u. Insuline	0,82	0,47	0,57	0,69	0
		10 u. Insuline + 250 mg. ac. acs.	0,80	0,39	0,60	0,68	0

Nous voyons que l'action de l'acide ascorbique est insignifiante, dans six cas; parmi les quatre autres cas : chez le n° 7, la baisse glycémique peut s'expliquer comme nous venons de le voir, et il nous reste donc, en réalité, seulement trois cas où l'on puisse attribuer une action à l'acide ascorbique, et cette action est relativement minime, par rapport aux résultats obtenus par d'autres auteurs.

Nous pouvons donc affirmer que l'acide ascorbique associé à l'insuline ne joue qu'un rôle secondaire et inconstant en ce qui concerne l'activation de celle-ci.

Nous avons ensuite étudié, comme PFLEGER et SCHOLL, des courbes de glycémie après injection d'insuline, avant et après saturation par l'acide ascorbique. Nous avons employé les mêmes doses que pour nos expériences précédentes, et le même mode d'administration : 10 unités d'insuline le matin à jeun, par voie intraveineuse. Des glycémies étaient faites, l'une à jeun, avant l'injection d'insuline, puis les suivantes, de demi-heure en demi-heure après l'injection. Une fois la première courbe d'hypoglycémie obtenue, le patient était soumis à l'épreuve de charge, pratiquée comme nous l'avons exposé plus haut : il absorbait par conséquent tous les matins, 300 mg. d'acide ascorbique. Quand la charge était terminée, l'épreuve d'hypoglycémie était répétée, de la même façon que la première fois (le sujet ayant encore pris le matin même 300 mg. d'acide ascorbique).

Nous avons opéré sur 11 sujets différents, 8 ne présentant pas de troubles de la glyco-régulation, et trois diabétiques.

Parmi les 8 sujets normaux, cinq d'entre eux ont

déjà été étudiés au cours des épreuves précédentes (tableau page 30); ce sont les sujets n^{os} 6, 7, 8, 9, 10. Signalons enfin que pour les cas 7, 8, 9 et 10, nous avons modifié sensiblement notre manière de procéder pour combler leur carence. Ces sujets ne pouvant pas séjourner longtemps à l'hôpital, nous les avons « chargés » de la façon suivante : ils ont reçu, à 7 heures et à 17 heures, pendant quatre jours, une injection sous-cutanée de 400 mg. d'acide ascorbique, ce qui faisait au total 3.200 mg., quantité suffisante pour combler le déficit; le matin du cinquième jour, ils ont encore reçu à 7 heures 400 mg. et l'épreuve à l'insuline était commencée quelques heures plus tard. Tous les autres sujets ont été chargés normalement.

Les épreuves nous ont donné les résultats suivants chez les huit sujets normaux :

Chez quatre d'entre eux, nous avons constaté une certaine accentuation de l'hypoglycémie insulinique après la charge. Par exemple, en ce qui concerne le cas n^o 6 (laryngite), on a constaté une différence maximum de 14 centigrammes (de 0,33 à 0,19) entre les deux courbes, une demi-heure après le début. Remarquons que chez cette même personne, l'action de l'acide ascorbique n'avait pas modifié l'hypoglycémie insulinique avant la charge. Le cas n^o 7 (asthme) a présenté une demi-heure après le début une baisse glycémique de 15 centigrammes, mais c'est chez ce sujet qu'une partie de l'insuline avait été injectée en dehors de la veine, lors de l'injection d'insuline seule, ce qui suffit à expliquer l'écart entre les deux courbes.

Pour le cas n^o 10, on a constaté une diminution de 8 centigrammes au bout d'une demi-heure, ce qui est minime. Enfin, le n^o 13 nous a donné des résultats

analogues; le plus grand écart entre les deux courbes est ici de 28 centigrammes, une heure et demie après l'injection, mais, en réalité, l'écart sur lequel on devrait se baser est celui constaté au bout d'une demi-heure, lorsque la glycémie atteint son taux le plus bas; à ce moment, on ne constate entre nos deux courbes qu'une différence de 8 centigrammes (de 0,28 à 0,20). Voici d'ailleurs la courbe se rapportant à ce cas :



FIG. 17. — (Cas n° 13) après injection I-V de 10 u. Insuline avant la charge. ----- après saturation.

Parmi les quatre autres sujets normaux, le cas n° 8 a montré une très légère baisse glycémique après la charge, de 5 centigrammes, ce qui est insignifiant. Les trois autres n'ont pas présenté d'accentuation de l'action de l'insuline. Au contraire, chez l'un d'eux, le n° 11, on a même trouvé après charge une action moindre de l'insuline, puisque la première courbe était descendue jusqu'à 0,31 et que la seconde ne s'est pas abaissée au-dessous de 0,57.

Or, nous avons vu plus haut que PFLEGER et SCHOLL, parmi trois cas, ont observé une action importante de la vitamine C dans deux cas, et une action nulle dans le troisième; ce dernier résultat négatif était attribué par les auteurs au fait que ce sujet n'était presque pas carencé en vitamine C, contrairement aux deux autres. En ce qui nous concerne, les sujets 6 et 13, qui nous donnent une baisse glycémique plus importante une fois la charge terminée, ont atteint la saturation rapidement, respectivement au bout de 4 et 2 jours. Pour saturer le n° 11, il a fallu 5 jours; enfin, le n° 12 a dû recevoir les 300 mg. d'acide ascorbique pendant 15 jours, et ce sujet ne nous a pas donné de baisse glycémique après la charge. Par conséquent, contrairement à ce que pensaient PFLEGER et SCHOLL, on peut dire que l'état de carence ou de saturation des sujets n'influe pas sur les résultats de nos expériences.

Nous avons enfin effectué les mêmes recherches sur trois diabétiques. Chez le premier (n° 14), l'influence de la charge n'a pas accentué le pouvoir hypoglycémiant de l'insuline. Chez le second (n° 15), on remarque, une heure et demie après l'injection, une glycémie de 0,82 après la charge, alors qu'elle avait été, avant celle-ci, de 0,95; donc, il y a une différence de 13 centi-

grammes. Enfin, notre troisième diabétique (n° 16), montre une influence très favorable de la vitamine C, l'écart maximum entre les deux courbes étant de 30 centigrammes (de 1,70 à 1,40).

Voici la courbe concernant ce dernier sujet :

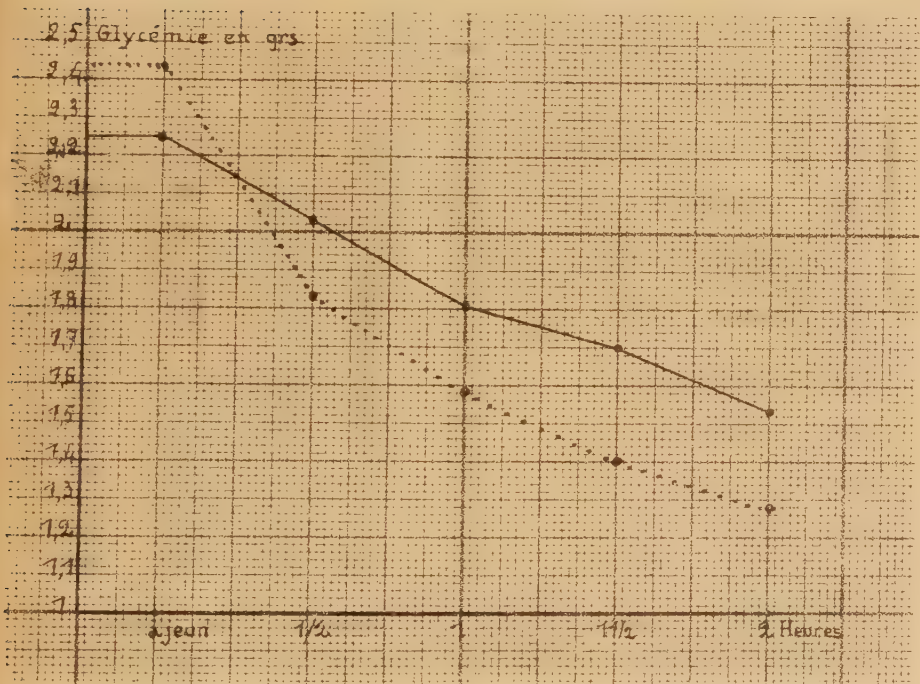


FIG. 18. — (Cas n° 16) après injection I-V de 10 u. Insuline
—— avant la charge. ----- après saturation.

Nous avons réuni dans le tableau suivant les résultats des expériences que nous venons de décrire :

TABLEAU V

N°	Nom	Maladie	Saturation	Glycémie				
				à jeun	après			
					30'	1 h.	1 h. 30	2
6	Mi.	Laryngite	Non	0,86	0,33	0,56	0,71	0
			Oui	0,75	0,19	0,51	0,64	0
7	Ro.	Asthme	Non	0,88	0,35	0,53	0,55	0
			Oui	0,87	0,20	0,38	0,47	0
8	Au.	Céphalées	Non	0,77	0,39	0,54	0,63	0
			Oui	0,78	0,34	0,60	0,71	0
9	Be.	Sclérose en plaques ..	Non	0,86	0,25	0,49	0,50	0
			Oui	0,85	0,27	0,60	0,71	0
10	Bo.	Pleurésie	Non	0,82	0,47	0,57	0,69	0
			Oui	0,80	0,39	0,51	0,60	0
11	Co.	Intoxication aliment	Non	0,77	0,31	0,55	0,74	0
			Oui	0,80	0,57	0,61	0,73	0
12	Du.	Troubles fonctionnels	Non	0,85	0,28	0,42	0,40	0
			Oui	0,76	0,43	0,38	0,49	0
13	Fé.	Arthrite	Non	0,83	0,28	0,44	0,65	0
			Oui	0,77	0,20	0,35	0,37	0
14	Fi.	Diabète	Non	1,86	0,61	0,46	0,70	0
			Oui	2,46	0,88	0,54	0,76	0
15	Ka.	Diabète	Non	1,80	1,15	0,92	0,95	0
			Oui	1,51	1,21	0,91	0,82	0
16	Hé.	Diabète	Non	2,25	2,03	1,81	1,70	1
			Oui	2,44	1,83	1,58	1,40	1

Nous pouvons conclure que, chez le sujet normal, l'action de l'insuline présente parfois une légère activation après saturation du sujet en vitamine C. Dans d'autres cas, ce phénomène ne se produit pas. On ne connaît pas la cause de ces irrégularités d'action de l'acide ascorbique.

Chez les diabétiques, on peut observer après la charge une augmentation importante de l'hypoglycémie insulinique; mais ce phénomène est inconstant.

ÉVALUATION DE LA CARENCE EN VITAMINE C CHEZ LE DIABÉTIQUE

PFLEGER et SCHOLL ont procédé à des épreuves de charge chez les diabétiques, et ont trouvé chez ceux-ci une carence beaucoup plus forte que chez les sujets normaux.

Au contraire, HEINRICH BARTELHEIMER, qui a pratiqué l'épreuve de charge sur trente diabétiques, a constaté que, pour la plupart, ils se comportaient comme des sujets sains. Il n'en a trouvé qu'un petit nombre présentant une carence importante.

Nous avons repris ces recherches en pratiquant l'épreuve de charge chez des non diabétiques et chez des diabétiques, afin de comparer. Voici les résultats que nous avons obtenus :

	Nom	Maladie	Durée de l'épreuve
fig. 4 (1)	Mme Jo.	Myopathie	16 jours.
fig. 2	Mlle Mi. (Cas n° 6) (2)	Laryngite	4 jours.
fig. 3	Mlle Co. (Cas n° 11)	Intoxication alimentaire	5 jours.
	M. Du. (Cas n° 12)	Troubles fonctionnels	15 jours.
	Mme Fé. (Cas n° 13)	Arthrite	2 jours.
fig. 5	Mme Mo.	Diabète	10 jours.
fig. 1	Mme Gy.	Diabète	6 jours.
	M. Fi. (Cas n° 14)	Diabète	8 jours.
fig. 6	Mme Me.	Diabète	13 jours.
	Mlle Hé. (Cas n° 16)	Diabète	2 jours.
	M. Vé.	Diabète	7 jours.
	Mme Ka. (Cas n° 15)	Diabète	7 jours.
	Mme Go.	Diabète	?
	M. X...	Diabète	?

(1) Se reporter pour ces cas aux pages 24, 25 et 26

(2) Se reporter pour ces cas au chapitre précédent.

La durée de la période de charge pour une personne normale est de quatre à cinq jours. Chez les malades, quelle que soit la nature de l'affection, on voit d'après le tableau que la déficience est plus ou moins importante; il faut, dans ces cas, une moyenne de sept à huit jours pour atteindre la saturation. Chez nos diabétiques, le tableau montre que certains d'entre eux présentent une carence assez importante (10, 13 jours). Par contre, l'un d'eux a été saturé très rapidement, dès le deuxième jour. Dans l'ensemble, on peut donc dire que les diabétiques présentent une carence d'importance moyenne, qui n'est pas plus élevée que celle des autres malades.

Signalons qu'au cours de nos épreuves de charge sur les diabétiques, trois d'entre eux, ceux qui ont été soulignés sur le tableau, présentèrent des troubles intestinaux avec de la diarrhée, ce qui nous obligea dans deux cas à interrompre l'épreuve de charge; dès que l'administration de vitamine C fut supprimée, les troubles cessèrent.

Il nous reste à étudier si l'état du diabétique s'améliore lorsqu'on comble sa carence. Parmi les diabétiques que nous avons « chargés », plusieurs n'ont montré aucune amélioration. Dans d'autres cas, nous avons constaté une diminution importante de la glycosurie, en particulier pour les cas n° 16 et 14; pour ce dernier on a même obtenu une disparition totale de la glycosurie, après la charge, mais la glycémie, par contre, s'était élevée de 1,86 à 2,46. Pour le cas n° 16, la glycémie s'était abaissée après la charge de 1,80 à 1,51, et cela sous l'unique influence de l'acide ascorbique, car on avait mis cette malade au régime normal, justement pour juger de l'action de la vitamine C.

Evidemment, le petit nombre de cas ne nous autorise pas à porter des conséquences trop générales. Néanmoins, il semble qu'il soit utile de maintenir constamment les diabétiques en état de saturation en vitamine C : cela pourra peut-être améliorer le diabète. Et, pour ceux qu'on traite à l'insuline, cela pourra permettre dans certains cas une meilleure utilisation de cette substance.

Il conviendrait donc de charger tous les diabétiques en leur faisant ingérer quotidiennement 300 mg. d'acide ascorbique. Puis, une fois la saturation obtenue, il serait bon de les maintenir en cet état avec un comprimé de 50 mg. chaque jour. L'amélioration qui pourrait s'en suivre n'est pas forcément due à une action directe de la vitamine C sur le métabolisme des hydrates de carbone, mais à une action plus générale sur l'organisme, qu'elle met dans des conditions plus proches de la normale.

CONCLUSIONS

I. — Il est possible d'appliquer la méthode de charge en ne pratiquant qu'un seul dosage par jour : on fait ingérer au sujet 300 mg. d'acide ascorbique tous les matins à 7 heures, et on le fait uriner sans examiner ces urines. On examine simplement les urines de midi, et la charge est atteinte le jour où l'on trouve au moins 75 mg. d'acide ascorbique dans ces urines.

II. — L'injection intra-veineuse de l'acide ascorbique n'a aucune influence sur la glycémie du sujet normal à jeun.

Nous avons pratiqué 13 épreuves au cours desquelles nous avons injecté par voie intra-veineuse des doses différentes de vitamine C variant de 50 à 600 mg., généralement 250 mg.

Nous avons utilisé plusieurs marques de vitamine C.

Enfin, pour deux épreuves, nous avons « chargé » préalablement les sujets.

Dans aucun cas, sauf un, où la modification fut d'ailleurs très modérée, nous n'avons constaté de baisse de la glycémie. La raison des divergences qui nous séparent d'autres auteurs n'a pu être trouvée, ni dans les doses utilisées, ni dans la marque du produit employé, ni dans l'état de carence ou de saturation des sujets.

III. L'activation du pouvoir hypoglycémiant de l'insuline par l'acide ascorbique, lorsque ces deux produits sont injectés ensemble dans la veine, ne nous a paru ni aussi constante, ni aussi importante que l'ont affirmé certains auteurs.

Nous avons étudié la réaction hypoglycémique à l'insuline seule, puis à l'insuline associée à l'acide ascorbique chez dix sujets normaux, et nous n'avons constaté d'accentuation de la réaction que chez trois d'entre eux. Encore l'importance du phénomène, apprécié tant par le taux minimum atteint par la glycémie que par la durée totale de la réaction, nous a semblé tout à fait modérée.

IV. — Il en est de même en ce qui concerne l'influence de l'état de saturation sur la propriété hypoglycémiante de l'insuline. Nous avons étudié comment se comportaient à cet égard 8 sujets normaux, dont nous vérifions la courbe d'hypoglycémie insulinique avant et après mise en charge par l'acide ascorbique.

Nous avons pu constater que, tout au plus dans la moitié des cas, il y avait une activation de l'insuline; d'ailleurs modérée, et moins importante que celle signalée par deux auteurs allemands, PELEGER et SCHOLL.

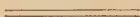
V. — En ce qui concerne trois diabétiques, que nous avons pu observer à cet égard, nous n'avons été à même d'observer cette influence favorable de l'acide ascorbique, avec netteté, qu'une fois seulement.

VI. — Nous avons d'ailleurs étudié par l'épreuve de charge de HARRIS, l'état de carence de neuf diabétiques

atteints des formes les plus diverses de diabète. Deux fois, il nous a été impossible de conclure, en raison de troubles diarrhéiques déclanchés par l'administration de l'acide ascorbique.

Sur les sept cas restants, il a été possible de constater dans l'ensemble l'existence d'un certain degré de carence, mais celui-ci n'est pas plus considérable que celui qu'on peut rencontrer chez d'autres malades atteints d'affections chroniques, hospitalisés dans un même service.

VII. — Il est possible qu'on constate une amélioration du diabète lorsqu'on ajoute au traitement de ces malades une certaine dose d'acide ascorbique synthétique, mais nous pensons que cette amélioration n'est pas une conséquence directe d'une action de la vitamine C sur le métabolisme des hydrates de carbone, action que nos expériences sont loin d'avoir démontré, mais bien plutôt à la mise de l'organisme dans de meilleures conditions, plus proches de la normale.



Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

Le Doyen,
TIFFENEAU.

Le Président de Thèse :
BAUDOUIN

BIBLIOGRAPHIE

Bartelheimer. — « Vitamine C et diabète », *Deutsch. Arch. für Klinische Medizin*, t. 182, 5/6 Heft, p. 546-555, 6 oct. 1938.

Demole. — « La précarence en vitamine C », *Bruxelles-Médical*, n° 32, 6 juin 1937.

Gaetgens. — « Directives pratiques pour l'exécution et l'interprétation d'un bilan en vitamine C chez l'homme », *Klinische Wochenschrift*, t. 17, n° 21, p. 724-730, 21 mai 1938.

Giroud et Leblond. — « Thérapeutique des avitaminoses C », *XXV^e Congrès français de Médecine*, Rapport 3, n° 4, septembre 1938.

Pfleger et Scholl. — « Diabète et vitamine C », *Wiener Archiv für Innere Medizin*, t. 31, p. 219-230, 31 octobre 1937.

Stepp, Schroeder et Altenburger. — « Vitamine C et Glycémie », *Klinische Wochenschrift*, t. 1, p. 933, année 1935.

Stoicescu et Gingold. — « Action de l'acide ascorbique (vitamine C) sur le métabolisme des hydrates de carbone chez l'homme normal », *Bulletin de l'Académie de Médecine de Roumanie*, p. 130-132, année 1936.

TABLE DES MATIÈRES

<i>Avant-propos</i>	13
<i>Métabolisme de la Vitamine C</i>	15
<i>Dosage de la Vitamine C</i>	18
<i>La méthode de charge</i>	21
<i>Action de la Vitamine C sur la glycémie à jeun..</i>	28
<i>Action de la Vitamine C sur l'hypoglycémie insu- linique</i>	39
<i>Evaluation de la carence en vitamine C chez le diabétique</i>	51
<i>Conclusions</i>	55
<i>Bibliographie</i>	58
